

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :</b>  <b>A61K 9/20</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 00/51568</b>  <b>(43) Date de publication internationale:</b> 8 septembre 2000 (08.09.00)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR00/00495  <b>(22) Date de dépôt international:</b> 29 février 2000 (29.02.00)  <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 99/02516      1er mars 1999 (01.03.99)      FR  <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> LABORATOIRES PROGRAPHARM [FR/FR]; Zone Industrielle de Saint Arnoult, F-28170 Châteauneuf en Thymerais (FR).  <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> DI COSTANZO, Laurent [FR/FR]; 15, rue Révérend Aubry, F-94120 Fontenay-sous-Bois (FR). GENDROT, Edouard, André [FR/FR]; 24, rue de Dreux, F-28500 Garnay (FR). DI COSTANZO, Mathieu, Ernest, Jean-Baptiste [FR/FR]; Chemin des Croix, F-06650 Opio (FR). CHAUVÉAU, Charles, André [FR/FR]; 2, ruelle des Bruyères, F-06560 Valbonne (FR).  <b>(74) Mandataires:</b> TOUATI, Catherine etc.; Cabinet Plasseraud, 84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> ORALLY DISPERSIBLE TABLET WITH LOW FRIABILITY AND METHOD FOR PREPARING SAME  <b>(54) Titre:</b> COMPRIME ORODISPERSIBLE PRESENTANT UNE FAIBLE FRIABILITE ET SON PROCEDE DE PREPARATION  <b>(57) Abstract</b>  <p>The invention concerns a fast-disintegrating tablet such as those designed to dissolve in the mouth in contact with saliva in less than 30 seconds forming an easy-to-swallow suspension and based on an active substance in the form of coated microcrystals or microgranules and a mixture of carriers comprising at least a disintegrating agent, a soluble agent and a lubricating agent. The invention is characterised in that the lubricating agent is in powder form and is distributed at least for the greater part at the tablet surface and its friability measured as specified in the French codex (10<sup>th</sup> edition, V.5.1- Friability of tablets, January 1993) is less than 1 %, preferably less than 0.5 %, whereby said tablet can be packaged with standard means and has the required and adequate hardness to enable it to be extracted from its bubble card wherein it is packed by perforating the seal thereof by pushing the tablet with substantially reduced risk of being broken when it is being extracted. The invention also concerns the method for making said tablet.</p> <b>(57) Abrégé</b>  <p>L'invention concerne un comprimé à délitement rapide du genre de ceux qui sont destinés à se désagréger dans la bouche au contact de la salive en moins de 30 secondes et en formant une suspension aisée à avaler et qui est à base d'une matière active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés et d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désagréation, un agent soluble et un agent lubrifiant, caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant est sous forme pulvérulente et se trouve réparti pour au moins sa majeure partie à la surface du comprimé et que sa friabilité, mesurée comme indiqué dans la pharmacopée française (X<sup>ème</sup> édition, "V.5.1-friabilité des comprimés", janvier 1993), est inférieure à 1 %, de préférence inférieure à 0,5 %, ce grâce à quoi ledit comprimé peut être conditionné au moyen de procédés standard et présente une dureté nécessaire et suffisante pour permettre son extraction aisée hors du blister dans lequel il est conditionné par perforation de l'opercule de celui-ci sous la poussée du comprimé avec un risque substantiellement réduit de cassure lors de l'extraction. Elle concerne également le procédé de préparation de ce comprimé.</p>		

# UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

COMPRIME ORODISPERSIBLE PRESENTANT  
UNE FAIBLE FRIABILITE ET SON PROCEDE DE PREPARATION.

L'invention a pour objet un comprimé orodispersi-  
5 ble, c'est à dire un comprimé à délitement rapide du genre  
de ceux qui sont destinés à se désagréger dans la bouche  
au contact de la salive préférentiellement en moins de 40  
secondes et même en moins de 30 secondes. Elle vise égale-  
ment le procédé de préparation de ce comprimé.

10 Les comprimés à délitement rapide déjà connus, par  
exemple ceux décrits par la Société Demanderesse dans FR  
97 09233, FR 98 14034 , FR 92 08642 et FR 91 09245 présen-  
tent souvent une friabilité élevée ce qui impose des pré-  
cautions particulières lors des opérations de transfert et  
15 de conditionnement et limite le choix du type de condi-  
tionnement utilisé.

L'invention a pour but, surtout, de fournir des  
comprimés du genre en question présentant une palatabilité  
agréable et une friabilité (mesurée comme indiqué dans la  
20 pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1-friabilité des  
comprimés", janvier 1993), c'est-à-dire une dureté et une  
résistance à l'abrasion, permettant leur conditionnement  
et leur transport par des moyens classiques ainsi qu'une  
utilisation facile pour le patient.

25 La Société Demanderesse a trouvé que de façon sur-  
prenante et inattendue, il était possible de faire compor-  
ter l'ensemble de ces propriétés, dont certaines peuvent  
paraître incompatibles avec d'autres, à un comprimé à dé-  
litement rapide du genre de ceux qui sont destinés à se  
30 désagréger dans la bouche en moins de 30 secondes au  
contact de la salive en formant une suspension aisée à

avalier, lesdits comprimés étant à base d'une matière active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés et d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désagrégation, un agent soluble et un agent lubrifiant, 5 dès lors qu'avant compression au moins la majeure partie de l'agent lubrifiant n'est plus incorporée dans le mélange d'excipients mais placée au contact de la surface extérieure de la masse constitutive du futur comprimé.

Un tel comprimé peut être conditionné au moyen de 10 procédés standard, c'est-à-dire en utilisant des dispositifs industriels classiques. Le comprimé est suffisamment dur pour permettre une extraction aisée hors du blister dans lequel il est conditionné, cette extraction étant opérée par déchirure, perforation ou rupture de l'opercule 15 de celui-ci sous la poussée du comprimé avec un risque substantiellement réduit de cassure.

Le comprimé conforme à l'invention est donc caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant qui entre dans sa constitution et qui est sous forme pulvérulente se 20 trouve réparti pour au moins sa majeure partie à la surface du comprimé, et par le fait que sa friabilité, mesurée comme indiqué dans la pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1-friabilité des comprimés", janvier 1993), est inférieure à 1%, de préférence à 0,5%.

25 L'agent lubrifiant est choisi parmi les agents lubrifiants pharmaceutiquement acceptables qui ont un point de fusion au moins égal à 35°C, de préférence supérieur à 50°C.

De préférence, l'agent lubrifiant est choisi dans 30 le groupe comprenant notamment le stéarate de magnésium, le stéaryl fumarate de sodium, l'acide stéarique, le po-

lyoxyéthylèneglycol micronisé (macrogol 6000 micronisé), la leucine, le benzoate de sodium et leurs mélanges.

La quantité d'agent lubrifiant, mise en œuvre dans le comprimé conforme à l'invention, est de 0,2 à 10 pour mille (poids de l'agent lubrifiant/poids total du comprimé), de préférence de l'ordre de 3 à 6 pour mille.

Selon un mode de réalisation avantageux du comprimé selon l'invention, la totalité de l'agent lubrifiant est répartie à la surface extérieure du comprimé.

Il est souligné que cette quantité est jusqu'à dix fois inférieure à celle qui était nécessaire dans les comprimés à délitement rapide du genre en question connus dans lesquels l'agent lubrifiant est réparti au sein de l'excipient.

La granulométrie de l'agent lubrifiant pulvérulent est telle que lorsqu'il est projeté contre une surface, ses particules constitutives y adhèrent.

Selon un mode de réalisation avantageux, cette granulométrie est inférieure à 30 microns et de préférence inférieure à 10 microns.

L'agent de désagrégation est choisi dans le groupe comprenant notamment la carboxyméthylcellulose sodique réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone et leurs mélanges.

L'agent soluble est de préférence un agent soluble diluant à propriétés liantes, tel que notamment un polyol. Cet agent soluble peut de façon avantageuse être choisi conformément à ce qui est décrit dans les demandes de brevet au nom de la Société Demanderesse FR9709233 ou FR9814034.

Selon un mode de réalisation avantageux du comprimé conforme à l'invention, le mélange d'excipients com-

porte un agent perméabilisant, un agent solubilisant, des édulcorants, des arômes et des colorants.

Comme agent perméabilisant, on peut utiliser un composé choisi dans le groupe comprenant notamment les silices ayant une grande affinité pour les solvants aqueux, tels que la silice précipitée, plus connue sous le nom de marque SYLOID®, la silice colloïdale plus connue sous le nom d'AEROSIL® 200, les maltodextrines, les bêta-cyclodextrines et leurs mélanges.

10 L'édulcorant peut être choisi dans le groupe comprenant notamment l'aspartame, l'acésulfame de potassium, le saccharinate de sodium, la néohespéridine didrochalcone et leurs mélanges.

Les arômes et colorants sont ceux utilisés habituellement en pharmacie pour la préparation des comprimés.

Toute substance active pouvant être mis en œuvre dans des comprimés à délitement rapide du genre en question peut avantageusement être utilisée dans les comprimés conformes à l'invention.

20 A titre de substance active, on peut utiliser au moins l'une de celles du groupe comprenant les sédatifs gastro-intestinaux, les antiacides, les antalgiques, les anti-inflammatoires, les vasodilatateurs coronariens, les vasodilatateurs périphériques et cérébraux, les anti-infectieux, les antibiotiques, les antiviraux, les antiparasitaires, les anticancéreux, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les stimulants du système nerveux central, les antidépresseurs, les antihistaminiques, les antidiarrhéiques, les laxatifs, les suppléments nutritionnels, les immunodépresseurs, les hypocholestérolémiants, les hormones, les enzymes, les antispasmodiques, les antiangoreux,

25

30

les médicaments influençant le rythme cardiaque, les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, les antimigraineux, les médicaments influençant la coagulabilité sanguine, les antiépileptiques, les myorelaxants, les médicaments utilisés dans le traitement du diabète, les médicaments utilisés dans le traitement des dysfonctions thyroïdiennes, les diurétiques, les anorexigènes, les antiasthmatiques, les expectorants, les antitussifs, les mucorégulateurs, les décongestionnants, les hypnotiques, les antinauséeux, les hématopoïétiques, les uricosuriques, les extraits de végétaux, les agents de contraste.

Pour des comprimés de 17mm de diamètre conformes à l'invention, la dureté est de façon avantageuse supérieure à 20 N, de préférence supérieure à 40 N et plus préférentiellement encore supérieure à 80 N. Cette dureté est dans tous les cas au moins égale à la force nécessaire pour rompre l'opercule fermant le blister dans lequel le comprimé est conditionné.

La friabilité des comprimés conformes à l'invention mesurée selon le procédé décrit dans la pharmacopée française est inférieure à 1%, de préférence à 0,5%.

La dimension la plus grande du comprimé conforme à l'invention peut être supérieure à 5 mm, voire à 17 mm et peut atteindre 25 mm.

Les comprimés classiques de cette taille ont tendance à se rompre lorsque, conditionnés dans des blisters, on les en retire en vue de leur administration, notamment lorsque le blister est en totalité constitué d'une matière métallique telle que l'aluminium.

Grâce à leur faible friabilité, de telles ruptures ne se produisent pas dans le cas des comprimés conformes à

l'invention, qui sont donc tout particulièrement adaptés à être conditionnés dans des blisters constitués en totalité d'aluminium.

En effet, la bonne résistance à la rupture des comprimés selon l'invention permet de réduire substantiellement les risques de cassure du comprimé et permet une extraction aisée du comprimé hors du blister par déchirure, perforation ou rupture de l'opercule de celui-ci sous la poussée du comprimé conforme à l'invention.

Par ailleurs, le comprimé conforme à l'invention permet de satisfaire les normes de sécurité vis-à-vis des enfants, étant donné qu'il peut être conservé dans des blisters à double protection, c'est-à-dire déchirables et/ou pelables, le risque de cassure lors de l'extraction hors d'un conditionnement constitué par blister non pelable est substantiellement réduit.

Il est donc possible de conditionner les comprimés conformes à l'invention dans des blisters tout en aluminium d'une épaisseur importante permettant une totale étanchéité à l'humidité et donc d'obtenir un produit commercial présentant d'excellentes propriétés de conservation.

S'agissant de préparer le comprimé conforme à l'invention, conformément à l'invention on procède comme indiqué ci-après.

On connaît déjà des procédés de préparation de comprimés de composition classique comportant nécessairement en mélange avec leurs autres constituants, les quantités habituelles et importantes d'agent lubrifiant, représentant généralement de 0,5 à 2 % du poids du comprimé et permettant non seulement de favoriser la compression mais également de faciliter l'écoulement du mélange pulvé-



rulent ; ces procédés mettent en œuvre des dispositifs, tels que celui décrit dans le brevet EP 673 280, propres à pulvériser du lubrifiant sur les matrices de machines à comprimer pour limiter ou empêcher le grippage des machines à comprimer.

Les comprimés obtenus par ces procédés ne présentent pas les propriétés avantageuses dont il a été question plus haut des comprimés conformes à l'invention.

Ces derniers peuvent être obtenus par mise en œuvre du procédé conforme à l'invention qui comprend successivement:

- la sélection, d'une part, d'une substance active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés, et, d'autre part, d'un ensemble d'excipients comprenant un agent de désagrégation, un agent soluble, ainsi qu'un agent lubrifiant ;
- le mélange de la substance active et des excipients sauf au moins la plus grande partie de l'agent lubrifiant ;
- l'introduction d'une quantité de ce mélange nécessaire à la constitution d'un comprimé dans la cavité d'un dispositif de compression à l'intérieur de laquelle le mélange doit être comprimé et sur les parois de laquelle a été appliquée préalablement la quantité nécessaire d'agent lubrifiant ;
- la compression du mélange et l'éjection du comprimé formé.

Le procédé conforme à l'invention présente l'avantage résidant dans le fait que les forces de compression devant être appliquées pour l'obtention du comprimé sont sensiblement plus faibles que celles utilisées dans les

procédés connus, tout en conduisant à une dureté égale, voire supérieure à celle des comprimés classiques.

Selon un mode de réalisation avantageux du procédé conforme à l'invention, les forces de compression sont de  
5 3 à 50kN, de préférence de 4 à 40kN et plus préférentiellement encore de 5 à 25kN.

Même avec de telles forces de compression, il est possible d'obtenir des comprimés de grande dimension présentant une dureté supérieure à 20 N, de préférence supérieure à 40 N, et plus préférentiellement encore supérieure à 80 N.  
10

On rappelle par ailleurs, qu'avec les comprimés de l'art antérieur, il était nécessaire de modifier la quantité de lubrifiant incorporé dans le mélange d'excipients en fonction du principe actif mis en œuvre dans le comprimé.  
15 Au contraire et de façon tout à fait avantageuse, le procédé conforme à l'invention ne requiert pas une telle modification de la formulation du mélange d'excipients en fonction du principe actif mis en œuvre.

20 L'invention pourra être mieux comprise à l'aide des exemples non limitatifs qui suivent et qui sont relatifs à des modes de réalisation avantageux.

**EXEMPLE 1 :**

25 **Comprimé de paracétamol dosé à 500 mg.**

Le Tableau 1 donne la formule unitaire et la formule centésimale de ce comprimé.

5

TABLEAU 1

<u>CONSTITUANTS</u>	<u>FORMULE UNITAIRE</u>	<u>FORMULE CENTESIMALE</u>
Paracétamol enrobé	548,70	39,17
Mannitol pour compression directe	514,80	36,74
Mannitol poudre cristalline	171,50	12,24
Crospovidone	120,00	8,57
Aspartam	40,00	2,86
Arôme cassis	5,00	0,36
Stéarate de Magnésium	0,90	0,06
TOTAL	1400,70mg	100,0 %

Ce comprimé est préparé comme indiqué ci-après.

On introduit les microcristaux de paracétamol dans  
10 une installation à lit fluidisé et on pulvérise sur les  
microcristaux une dispersion dans l'éthanol d'EUDRAGIT E  
100, d'EUDRAGIT NE 30 D et de silice colloïdale de façon à  
obtenir des microcristaux enrobés avec 10% de polymère  
ayant la formule donnée dans le tableau 2 ci-dessous.

15 On tamise tous les excipients sauf le stéarate de  
magnésium et on homogénéise le mélange comprenant le para-  
cétamol enrobé et les excipients dans un mélangeur à sec.

On procède à la compression avec une compresseuse  
équipée de matrices et de poinçons de diamètre 17 mm ; on  
20 pulvérise préalablement sur les parois des matrices et sur  
les poinçons du stéarate de magnésium en tant que lubri-

fiant (la quantité excédentaire non adhérente de stéarate de magnésium étant aspirée avant la compression).

La force de compression est de l'ordre de 16kN à 25kN ce qui permet d'obtenir des comprimés d'une dureté de 80 Newtons.

Le temps de désagrégation dans la bouche des comprimés ainsi obtenus est inférieur à 30 secondes.

Ce temps correspond à la durée qui sépare, d'une part, le moment de la mise en place du comprimé dans la bouche au contact de la salive et, d'autre part, le moment de la déglutition de la suspension résultant de la désagrégation du comprimé au contact de la salive.

La friabilité mesurée selon le procédé décrit dans la pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1- friabilité des comprimés", Janvier 1993) à l'aide d'un appareil à ailettes est inférieure à 1%.

La quantité de stéarate de magnésium réparti à la surface d'un comprimé est de 0,9mg soit 0.64 pour mille.

20

Tableau 2

<u>CONSTITUANTS</u>	<u>FORMULE UNITAIRE</u>	<u>FORMULE CENTESIMALE</u>
Paracétamol enrobé	500,00	91,12
Eudragit NE 30 D en sec	12,10	2,21
Eudragit E 100	24,30	4,43
Silice colloïdale	12,30	2,24
<b>TOTAL</b>	<b>548,70 mg</b>	<b>100,0 %</b>

EXEMPLE 2 :

Comprimé d'ibuprofène dosé à 200 mg.

25

Le tableau 3 donne la formule unitaire de ce comprimé.

5

**TABLEAU 3**

<u>CONSTITUANTS</u>	<u>FORMULE UNITAIRE</u>	<u>FORMULE CENTESIMALE</u>
Granulé enrobé d'ibuprofène	256,20	36,60
Mannitol granulé	192,80	27,54
Mannitol poudre	193,40	27,63
Croscarmellose	21,00	3,00
Silice-précipitée	7,00	1,00
Aspartam	25,00	3,57
Arôme citron	4,00	0,57
Stéarate de magnésium	0,60	0,09
<b>TOTAL</b>	<b>700,00 mg</b>	<b>100,00</b>

On calibre les excipients identifiés dans le tableau 2 sur une grille de 1000 microns d'ouverture de  
10 mailles.

On pèse les différents constituants dans des récipients séparés de contenance adaptée.

On introduit dans un mélangeur par retournement des particules enrobées d'ibuprofène (dont la formule est  
15 donnée dans le tableau 3 ci-après), le mannitol granulé, le mannitol pulvérulent, la croscarmellose, l'aspartam, la silice précipitée et l'arôme.

On prépare un mélange homogène.

On pulvérise sur les parois des matrices et sur  
20 les poinçons d'une machine rotative du stéarate de magnésium (on aspire la quantité excédentaire de stéarate de magnésium).

- On comprime le mélange obtenu introduit dans les matrices de la machine rotative entre les poinçons recouverts de stéarate de magnésium avec une force de compression de l'ordre de 7 kN, afin d'obtenir des comprimés
- 5 ayant les caractéristiques suivantes :
- masse moyenne comprise entre 665 mg et 735 mg ;
  - résistance à la rupture comprise entre 20 et 50N;
  - friabilité inférieure à 1% ;
  - 10 - temps de désagrégation moyen en bouche inférieur à 30 secondes.

Ce temps de désagrégation correspond à la durée qui sépare, d'une part, le moment de la mise en place du comprimé dans la bouche au contact de la salive et, d'autre

15 part, le moment de déglutition de la suspension résultant de la désagrégation du comprimé au contact de la salive.

La quantité de stéarate de magnésium sur le comprimé final est de 0,6mg soit 0,8 pour mille.

20

**TABLEAU 4****Formule du granulé enrobé d'ibuprofène**

<u>CONSTITUANTS</u>	<u>FORMULE UNITAIRE</u>	<u>FORMULE CENTESIMALE</u>
Ibuprofène	200,00	78,06
Ethylcellulose	35,00	13,66
Silice précipitée	14,20	5,55
HPMC*	7,00	2,73
<b>TOTAL</b>	<b>256,20 mg</b>	<b>100,00 %</b>

\*HPMC : hydroxypropylméthylcellulose

25

**EXEMPLE 3 :****Comprimé d'aspirine dosé à 500 mg**

Le tableau 5 donne la formule unitaire de ce comprimé.

**TABLEAU 5**

<u>CONSTITUANTS</u>	<u>FORMULE UNITAIRE</u>	<u>FORMULE</u> <u>CENTESIMALE</u>
Granulé enrobé d'aspirine	564,00	40,29
Mannitol granulé,	336,00	24,00
Mannitol pulvérulent	336,00	24,00
Crospovidone	120,00	8,57
Silice précipitée	14,00	1,00
Aspartam	14,40	1,03
Acésulfame de potassium	9,60	0,89
Arôme citron	5,00	0,36
Stéarate de sodium	0,90	0,06
	<b>1400,00 mg</b>	<b>100,00 %</b>

5

Les comprimés sont préparés de la même façon que dans l'exemple 1, à l'aide de granulés enrobés ayant la formule donnée dans le tableau 6 ci-après et par compression sur une comprimeuse dont les parois des matrices et les poinçons ont préalablement été recouverts par pulvérisation de stéarylfumarate de sodium.

10

**TABLEAU 6****Formule du granulé enrobé d'aspirine**

<u>CONSTITUANTS</u>	<u>FORMULE UNITAIRE</u>	<u>FORMULE</u> <u>CENTESIMALE</u>
Aspirine	500,00	88,85
Ethylcellulose	50,00	8,87
HPMC*	10,00	1,77
Silice colloïdale	4,00	0,71
	<b>564,00 mg</b>	<b>100,00 %</b>

\*HPMC : hydroxypropylméthylcellulose

Les comprimés ainsi obtenus présentent les caractéristiques suivantes :

- 5       - quantité de stéarylfumarate de sodium: 0,9mg  
          soit 0,64 pour mille
- Résistance à la rupture : 30 à 60 N
- Friabilité : inférieure à 1%
- Temps de désagrégation inférieur à 30s.



REVENDICATIONS

1. Comprimé à délitement rapide du genre de ceux qui sont destinés à se désagréger dans la bouche au contact de la salive en moins de 30 secondes et en formant une suspension aisée à avaler et qui est à base d'une matière active sous forme de microcristaux ou microgranules enrobés et d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent de désagrégation, un agent soluble et un agent lubrifiant, caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant est sous forme pulvérulente et se trouve réparti pour au moins sa majeure partie à la surface du comprimé et que sa friabilité, mesurée comme indiqué dans la pharmacopée française (Xème édition, "V.5.1-friabilité des comprimés", janvier 1993), est inférieure à 1%, de préférence inférieure à 0,5%, ce grâce à quoi ledit comprimé peut être conditionné au moyen de procédés standard et présente une dureté nécessaire et suffisante pour permettre son extraction aisée hors du blister dans lequel il est conditionné par perforation de l'opercule de celui-ci sous la poussée du comprimé avec un risque substantiellement réduit de cassure lors de l'extraction.

2. Comprimé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que sa plus grande dimension est supérieure à 5 mm, de préférence supérieure à 17 mm et peut atteindre 25 mm.

3. Comprimé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant est choisi parmi les agents lubrifiants pharmaceutiquement acceptables qui ont un point de fusion au moins égal à 35°C, de préférence supérieur à 50°C.

4. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que le lubrifiant est choisi dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium, le stéarylfumarate de sodium, l'acide stéarique et le polyoxyéthylène glycol micronisé.

5. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que le lubrifiant est le stéarate de magnésium.

6. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que la quantité d'agent lubrifiant est de l'ordre de 0,2 à 10 pour mille (poids de l'agent lubrifiant/poids total du comprimé), de préférence de l'ordre de 3 à 6 pour mille (poids de l'agent lubrifiant/poids total du comprimé).

7. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que l'agent lubrifiant a une granulométrie telle que lorsqu'il est projeté contre une surface, ses particules constitutives y adhèrent, de préférence inférieure à 30 microns et plus préférentiellement encore inférieure à 10 microns.

8. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que l'agent de désagrégation est choisi dans le groupe comprenant notamment la carboxyméthylcellulose sodique réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone et leurs mélanges.

9. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé par le fait que le mélange d'excipients peut comporter un agent perméabilisant, un agent solubilisant, des édulcorants, des arômes et des colorants.

10. Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé par le fait qu'il est destiné à être conditionné dans des blisters totalement en aluminium, pouvant en outre comporter une pellicule de matière  
5 plastique à déchirer avant ouverture.

11. Procédé de préparation du comprimé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé par le fait qu'il comprend successivement:

- la sélection, d'une part, d'une substance active sous  
10 forme de microcristaux ou microgranules enrobés, et, d'autre part, d'un ensemble d'excipients comprenant un agent de désagrégation, un agent soluble ainsi qu'un agent lubrifiant ;
- le mélange de la substance active et des excipients sauf  
15 au moins la plus grande partie de l'agent lubrifiant ;
- l'introduction d'une quantité de ce mélange nécessaire à la constitution d'un comprimé dans la cavité d'un dispositif de compression à l'intérieur de laquelle le mélange doit être comprimé et sur les parois de laquelle a  
20 été appliquée préalablement la quantité nécessaire d'agent lubrifiant ;
- la compression du mélange et l'éjection du comprimé formé.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé  
25 par le fait que les forces de compression sont de 3 à 50kN, de préférence de 4 à 40kN et plus préférentiellement encore de 5 à 25kN.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/00495

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 766 089 A (LABORATOIRES PROGRAPHARM SA) 22 January 1999 (1999-01-22) cited in the application the whole document	1-12
A	EP 0 745 382 A (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 4 December 1996 (1996-12-04) page 8, line 14 - line 34 page 12; example 13	1-12
A	DE 43 18 577 A (MERCK PATENT GMBH) 8 December 1994 (1994-12-08) the whole document	1-12
A	EP 0 676 280 A (WILHELM FETTE GMBH) 11 October 1995 (1995-10-11) page 2, column 1, line 1 - page 3, column 3, line 42	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 May 2000

Date of mailing of the international search report

06/06/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00495

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2766089 A	22-01-1999	AU 708197 B	29-07-1999
		AU 4930197 A	04-02-1999
		AU 8865998 A	16-02-1999
		EP 0896818 A	17-02-1999
		WO 9904763 A	04-02-1999
		JP 11035450 A	09-02-1999
EP 745382 A	04-12-1996	AU 699715 B	10-12-1998
		AU 1467195 A	15-08-1995
		FI 963022 A	31-07-1996
		NO 963180 A	30-09-1996
		NZ 278678 A	25-03-1998
		CA 2179382 A	03-08-1995
		CN 1139878 A	08-01-1997
		HU 74908 A	28-03-1997
		WO 9520380 A	03-08-1995
		PL 315552 A	12-11-1996
		US 5576014 A	19-11-1996
		ZA 9500702 A	12-12-1995
DE 4318577 A	08-12-1994	FR 2705895 A	09-12-1994
EP 676280 A	11-10-1995	DE 4412117 A	12-10-1995
		AU 689572 B	02-04-1998
		AU 2184395 A	21-12-1995
		DE 59504299 D	07-01-1999
		US 5643630 A	01-07-1997

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der le Internationale No

PCT/FR 00/00495

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 766 089 A (LABORATOIRES PROGRAPHARM SA) 22 janvier 1999 (1999-01-22) cité dans la demande le document en entier	1-12
A	EP 0 745 382 A (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 4 décembre 1996 (1996-12-04) page 8, ligne 14 - ligne 34 page 12; exemple 13	1-12
A	DE 43 18 577 A (MERCK PATENT GMBH) 8 décembre 1994 (1994-12-08) le document en entier	1-12
A	EP 0 676 280 A (WILHELM FETTE GMBH) 11 octobre 1995 (1995-10-11) page 2, colonne 1, ligne 1 - page 3, colonne 3, ligne 42	1-12



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 mai 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/06/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Benz, K

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Denr s internationale No

PCT/FR 00/00495

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2766089 A	22-01-1999	AU 708197 B	29-07-1999
		AU 4930197 A	04-02-1999
		AU 8865998 A	16-02-1999
		EP 0896818 A	17-02-1999
		WO 9904763 A	04-02-1999
		JP 11035450 A	09-02-1999
EP 745382 A	04-12-1996	AU 699715 B	10-12-1998
		AU 1467195 A	15-08-1995
		FI 963022 A	31-07-1996
		NO 963180 A	30-09-1996
		NZ 278678 A	25-03-1998
		CA 2179382 A	03-08-1995
		CN 1139878 A	08-01-1997
		HU 74908 A	28-03-1997
		WO 9520380 A	03-08-1995
		PL 315552 A	12-11-1996
		US 5576014 A	19-11-1996
		ZA 9500702 A	12-12-1995
DE 4318577 A	08-12-1994	FR 2705895 A	09-12-1994
EP 676280 A	11-10-1995	DE 4412117 A	12-10-1995
		AU 689572 B	02-04-1998
		AU 2184395 A	21-12-1995
		DE 59504299 D	07-01-1999
		US 5643630 A	01-07-1997